Maja Hempel

Angelman-Syndrom

Maja Hempel

Steckbrief

Das Angelman-Syndrom wird durch den Funktionsverlust mütterlich exprimierter Gene in der Chromosomenregion 15q.11.2q13 verursacht und ist charakterisiert durch eine schwere sprachbetonte Entwicklungsstörung, typische Verhaltensweisen („happy puppet“), Mikrozephalie und Krampfanfälle mit typischen EEG-Auffälligkeiten.

Synonyme

- Angelman syndrome
- AS
- happy puppet syndrome

Keywords

- Angelman-Syndrom
- Mikrodeletion 15q11.2q13
- happy puppet
- Sprachentwicklungsstörung
- Mikrozephalie

Definition

Das Angelman-Syndrom ist eine durch das „Nichtablesen“ maternal exprimierter Gene in 15q11.2q13 verursachte komplexe Entwicklungsstörung mit schwerer globaler sprachbetonter Entwicklungsstörung, charakteristischem Verhalten, Mikrozephalie und Krampfanfällen mit charakteristischem EEG.

Epidemiologie

Häufigkeit

- 1:12000–1:20000

Altersgipfel

- Symptombeginn im ersten Lebensjahr
- Diagnosestellung zumeist im Kleinkindalter, gelegentlich später

Geschlechtsverteilung

- ausgeglichen

Prädisponierende Faktoren

- Imprintingdefekt in 15q11.2q12 bei der Mutter
- pathogene *UBE3A*-Genvariante bei der Mutter
- mütterlich balancierte Chromosomenaberration die Region 15q11.2q13 betreffend
- Robertson-Translokation 15;15 beim Vater

Ätiologie und Pathogenese

- Verlust/Nichtablesen maternal exprimierter Gene in der Chromosomenregion 15q11.2q13 durch
  - Mikrodeletion 15q11.2q13 auf dem mütterlich vererbten Chromosom 15 (75%)
  - paternale uniparentale Disomie 15 (pUPD15) (3–7%)
  - Variante im Imprintingzentrum (IC) (<1%)
- pathogene Variante im Gen *UBE3A* (10%)

Klassifikation und Risikostratifizierung

- klassische 5–7MB große Mikrodeletion 15q11.2q13: ausgeprägter Phänotyp mit Mikrozephalie, schwerer Entwicklungsstörung, fehlender Sprachentwicklung, auffälligem Verhalten, Epilepsie und Bewegungsstörung.
- IC-Defekte (IC = Imprintingzentrum) und pathogene *UBE3A*-Varianten mit milderer Symptomatik

Symptomatik

- im Säuglingsalter: globale Entwicklungsstörung, Ernährungsstörung, perzentilenflüchtiges Kopfumfangswachstum/sekundäre Mikrozephalie
- ab dem Kleinkindalter:
  - bei 80%: sekundäre Mikrozephalie, deutliche sprachbetonte Entwicklungsstörung (keine oder nur sehr eingeschränkte Sprachentwicklung), Ataxie/ Gangunsicherheit/zittrige Bewegungen mit Armen und Beinen, typisches Verhalten mit häufigem unmotiviertem Lachen, freundlicher Rastlosigkeit, Aufgeregtheit, Epilepsie mit einem charakteristischen EEG (großamplitudige Spike-Waves)
  - bei <80%: Ernährungsstörung, Dysmorphien, hypopigmentierte Haare/Haut/Iris, Faszination an Wasser

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch den Nachweis einer genetischen Veränderung, die zu einem „fehlenden Ablesen“ der mütterlich exprimierten Gene in 15q11.2q13 führt (Abb. 460.1).

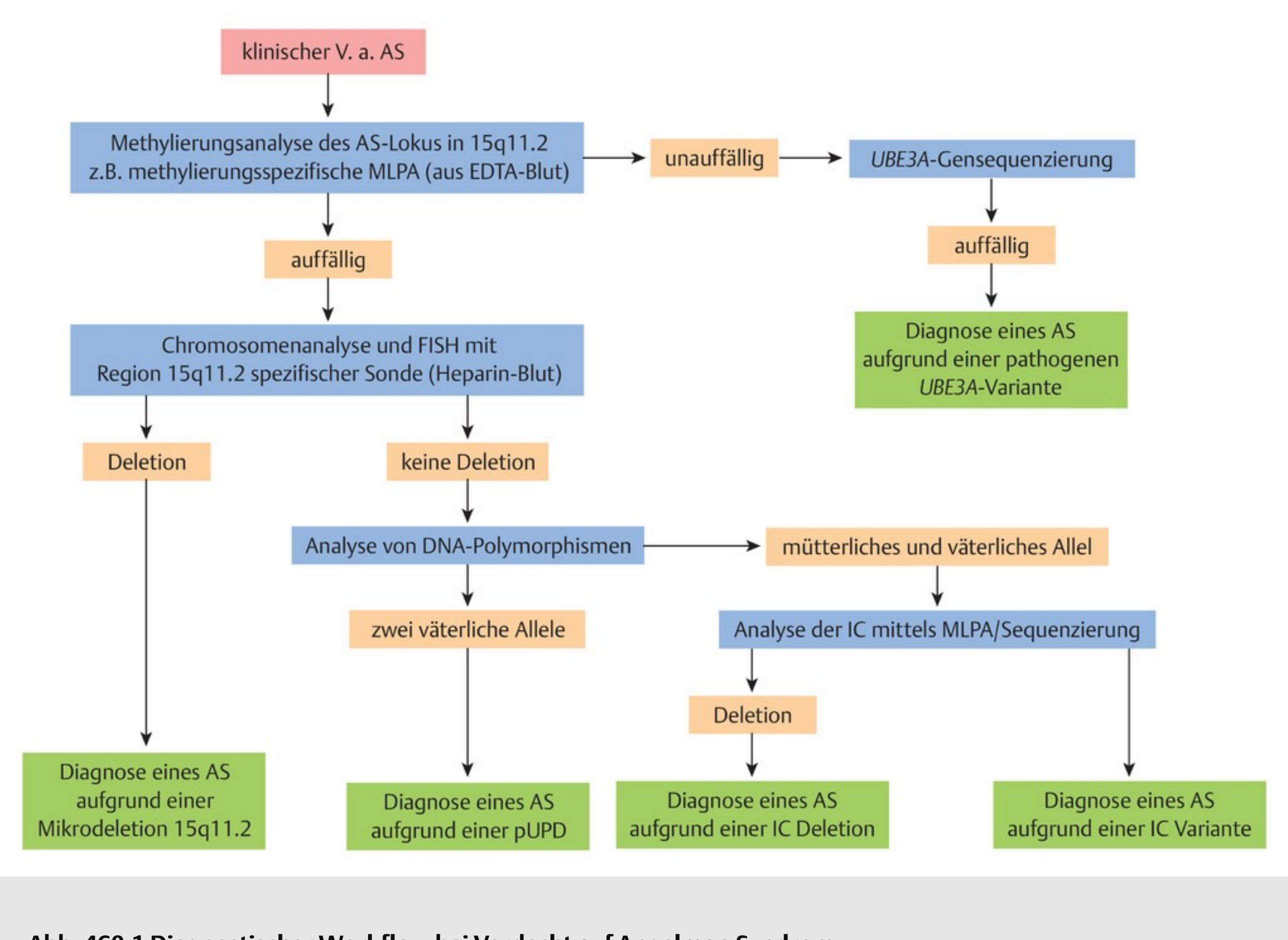


Abb. 460.1 Diagnostischer Workflow bei Verdacht auf Angelman-Syndrom.

AS = Angelman-Syndrom; IC = imprinting center, Imprintingzentrum; pUPD = paternale UPD.

Anamnese

- Schwangerschaft
- Säuglingszeit: Wachstum (insb. Kopfumfang) und Gedeihen Ernährung, Muskeltonus, Erreichen der Meilensteine
- ab dem Kleinkindalter: Wachstum (insb. Kopfumfang) und Gedeihen, Erreichen der Meilensteine, Sprachentwicklung, Ernährung, Verhalten, Schlaf, Krampfanfälle, Visus

Körperliche Untersuchung

- aktuelle Maße, insbesondere Kopfumfang
- detaillierte neurologische Untersuchung (Muskeltonus, Balance, Koordination)

Labor

- keine spezifischen Untersuchungen indiziert, ggf. symptombezogen

Genetische Analysen

- s. Abb. 460.1

Chromosomenanalyse

- mind. 1,2ml Vollblut in Li-Heparin oder Na-Heparin
- Chromosomenanalyse an kultivierten Lymphozyten
- Dauer ca. 3d
- zumeist unauffälliger Befund, bei <1% Chromosomenaberration das Chromosom 15 betreffend

Molekularzytogenetische Untersuchung

- mind. 0,8ml Vollblut in Li-Heparin oder Na-Heparin
- Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)
- Dauer ca. 2d:
- Nachweis einer Mikrodeletion 15q11.2q13

Molekulargenetische Untersuchung

- mind. 0,8ml EDTA-Blut (EDTA = ethylene diamine tetraacetic acid,

Ethylendiamintetraessigsäure)

- methylierungssensitive MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) zur Methylierungsanalyse des AS-Lokus 15q11.2
- ggf. Mikrosatellitenanalyse zum Nachweis/Ausschluss einer paternalen UPD15
- ggf. *UBE3A*-Gensequenzierung
- ggf. CGH/SNP-Array-Analyse (CGH = Comparative Genomic Hybridization, SNP = Single Nucleotide Polymorphism) zur Detektion von „copy number variations“ im AS-Lokus
- ggf. Sequenzierung der „imprinting center“

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- symptombezogen, z.B. bei V.a. gastroösophagealen Reflux

Röntgen

- symptombezogen, z.B. bei Skoliose

MRT

- symptombezogen

Instrumentelle Diagnostik

EEG

- v.a. bei Krampfanfällen, zeigt ein typisches Muster

Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD)

- symptombezogen, z.B. bei Ernährungsstörung

Ophthalmologische Untersuchung

- Visusprobleme
- Strabismus

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 460.1

Tab. 460.1 Differenzialdiagnosen des Angelman-Syndroms.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
ADSL-Defizienz	selten	Auffälligkeiten im cMRT	Nachweis von pathogenen *ADSL*-Varianten
ATRX-assoziierte Erkrankung	selten	skelettale Auffälligkeiten	Nachweis einer pathogenen *ATRX*-Variante
Kleefstra-Syndrom	selten	Dysmorphien, besserer Spracherwerb	Nachweis einer *EHTMT1*-Genvariante (einschließlich Mikrodeletion 9q34.3)
MBD5-assoziierte Erkrankung	selten	Verhalten nicht AS-typisch	Nachweis einer pathogenen *MBD5*-Variante
Rett-Syndrom	selten	Regression, Apraxie (die Hände betreffend)	Nachweis einer pathogenen *MECP2*-Variante

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Pitt-Hopkins-Syndrom	selten	auffälliges Atemmuster, Verhalten zumeist nicht AS-typisch	Nachweis einer pathogenen Variante in *TCF4*

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Im Vordergrund steht die Behandlung der Ernährungsprobleme, der Obstipation, des gastroösophagealen Refluxes und der Krampfanfälle.
- Die Förderung der Kinder schließt eine Sprachtherapie mit Förderung der nicht verbalen Kommunikation ein.

Allgemeine Maßnahmen

- Rehabilitation
- Integration
- Unterstützung der Familie

Konservative Therapie

- Ernährungsberatung
- Physiotherapie/Ergotherapie
- Logopädie
- orthopädische Hilfsmittel
- weitere Unterstützungsmaßnahmen

Pharmakotherapie

- ggf. antikonvulsive Therapie
- ggf. Behandlung der Hyperaktivität (z.B. Methylphenidat)
- ggf. Behandlung der Schlafstörungen (z.B. Melatonin)

Nachsorge

- s. Tab. 460.2

Tab. 460.2 Kontrolluntersuchungen bei Patienten mit Angelman-Syndrom.

Kontrolluntersuchungen	Indikation
Pädiatrie	Gedeihen, Verdauung
Neuropädiatrie	Epilepsie, Entwicklungsstand, Verhaltensstörungen
Kinder-/Jugendpsychiatrie	Verhaltensstörungen
Orthopädie	Skoliose, ggf. Hilfsmittel
Augenärzt*in	Visus, Fehlsichtigkeit
Gatroenterologie	gastroösophagealer Reflux
pädiatrische Endokrinologie	Wachstum, ggf. Wachstumshormone

Verlauf und Prognose

- Verhaltensauffälligkeiten und Schlafstörungen bis ins Erwachsenenalter
- lebenslange Betreuung notwendig
- Lebenserwartung wahrscheinlich unbeeinträchtigt

Literatur

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Bald M, Bibertaler P Blattman C et al. Kurzlehrbuch Pädiatrie. Stuttgart: Thieme; 2012
- [2] Buiting K, Clayton-Smith J, Driscoll D et al. Clinical utility gene card for: Angelman Syndrome. Eur J Hum Genet 2015; 23: 3
- [3] Dagli AI, matthews J, Williams CA. Angelman Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., Hrsg. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 1998

Wichtige Internetadressen

- Angelman e.V.: https://angelman.de; Stand: 26.10.2023

Quelle:

Hempel M. Angelman-Syndrom. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/114JJ22Z